

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

1092

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

Léon SUISSA

Interne des Hôpitaux Américains

Né le 27 Mars 1928 à RABAT (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

QUELQUES ASPECTS DE L'EVOLUTION
THERAPEUTIQUE DE LA LEUCEMIE
NOTAMMENT CHEZ L'ENFANT.
DES ESPOIRS SONT-ILS PERMIS ?

Président : Monsieur M. LAMY (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

par

Léon SUISSA

Interne des Hôpitaux Américains

Né le 27 mars 1928 à RABAT (Maroc)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

QUELQUES ASPECTS DE L'EVOLUTION THERAPEUTIQUE
DE LA LEUCEMIE NOTAMMENT CHEZ L'ENFANT
DES ESPOIRS SONT-ILS PERMIS ?

-:-

Président : Monsieur M. LAMY (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
LIEVRE (R), QUENU (J), RICHTER (C), SENEQUE (J),
STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN

M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR

M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR

M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
	{ DOGNON (A)
Physique médicale	{ DJOURNO (A)
	DESGREZ (H)
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des En- fants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infec- tieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du sys- tème nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi-(Cochin)	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gyné- cologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de- Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgi- cale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS pr.s. ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biochimie médicale	{
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports)	PLAS -(F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M) CIVATTE (J) DUPERRAT (B) LEDOUX-LEBARD (G) BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G) COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J) BESANÇON (F) CORNET (A) BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H) BASTIN (R) DUPONT (V)
Dermato-Syphiligraphie	{
Electro-Radiologie	{
Hématologie	{
Histologie	{
Hydrologie	{
Hygiène	{
Maladies infectieuses	{

Médecine légale	(	FOURNIER (E)
	(	GUENIOT (M)
	(	HADENGUE (A)
Médecine du travail	(	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	(	PERTUISET (B)
	(	GRANJON (A)
	(	HERVET (E)
	(	Le LORIER (G)
	(	LEVY (J)
	(	MORIN (P)
Obstétrique	(	MUSSET (R)
	(	ROBEY (M)
	(	SENEZE (J)
	(	SUREAU (C)
	(	THOYER-ROZAT (J)
	(	BREGEAT (P)
Ophtalmologie	(	DUBOIS (A)
	(	SARAUX (H)
	(	JUDET (R)
	(	MEARY (R)
Orthopédie	(	POSTEL (M)
	(	RAMADIER (J)
	(	DEBAIN (J)
Oto-rhino-laryngologie	(	PIALOUX (P)
	(	GOLVAN (Y)
Parasitologie	(	LAPIERRE (J)
	(	BARCAT (J)
	(	BINET (J.P)
	(	CAUCHOIX (J)
	(	CERBONNET (G)
	(	CHATELIN (C.L)
	(	DUBOST (Ch.)
	(	DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	(	FAUREL (J)
	(	FLABEAU (F)
	(	GARBAY (M)
	(	GARNIER (H)
	(	GAUDART-d'ALLAINES
	(	(Cl.de)
	(	GERMAIN (A)
	(	LATASTE (J)
	(	LEVEQUE (B)
	(	LOYGUE (J)
	(	MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale...	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHE T (G)
Pathologie expérimentale.....	(AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHÉ (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J) LECHAT (P) BARRES (G) DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J) CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELIERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M)m.conf.
Physique médicale	(KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P) PICHOT (P)
Pneumo-ptisiologie	(DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Psychiatrie	(DELBARRE (F) CERNEA (P) CHAPUT(Mme A)m.c.agr. GRELLET (M)
Psychiatrie infantile	(CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J) AUVERT (J)
Rhumatologie	(MOULONGUET (A) QUENU (L)
Stomatologie	
Thérapeutique	
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM. DEBEYRE (J)
----------	--------------------

	MM.
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A)pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE {BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE {LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	} M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma chère Mère,

A mon Père,

Avec toute mon affection

A ma Femme,

Avec toute ma tendresse

A tous les Miens,

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. LAMY

Professeur de Clinique génétique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

QUELQUES ASPECTS DE L' EVOLUTION THERAPEUTIQUE
DE LA LEUCEMIE NOTAMMENT CHEZ L'ENFANT

DES ESPOIRS SONT-ILS PERMIS ?

-:-:-:-:-

P L A N

Introduction

Les premiers cas décrits :

- Rappel historique de la leucémie
- Son implacable pronostic.

Quelques méthodes thérapeutiques proposées:

- Corticostéroïdes
- Antifoliques
- Antipuriques
- Phosphore radio-actif
- Leurocristine
- Transfusion de moelle

Des espoirs sont-ils permis ? Quelques indications thérapeutiques.

Conclusions.

INTRODUCTION

--

La leucémie apparaît en notre siècle comme une maladie d'actualité. Pourtant si la grande presse a mis l'accent sur son redoutable pronostic, de nos jours, elle n'a fait que souligner l'existence de la maladie. Déjà Hippocrate dans l'antiquité mentionnait une relation entre les maladies de la rate et la production des hémorragies. On a pu retrouver de même dans les rapports faits par les anciens des observations de "cachexie splénique ou lymphatique, de diathèse hémorragique ou d'altérations sanguines pouvant se rapporter à la leucémie".

Plus près de nous VIDAL (1856) et ISAMBERT en 1869 ont résumé tous les résultats des recherches entreprises par leurs contemporains ; notamment DONNI en 1844 mais encore avant lui GIESKER (1835) MASSE (1839), GULLIVER (1840), FRORIEP et GLUGE (1841), EMMERT (1842), Allen THOMPSON (1843) et HEULE (1844).

Puis petit à petit avec VIRCHOW en 1861 est créé le terme de leucocytose que depuis tous les auteurs adoptèrent puis modifièrent en leucémie aiguë en systématisant leurs observations.

Pourtant si la description clinique et

biologique de la maladie, bien que chaque jour plus précise avec les moyens d'investigation modernes, arrive à un degré plus que satisfaisant notamment pour l'usage du médecin praticien, les moyens thérapeutiques proposés en sont encore à leurs tout débuts, leur multiplicité et leur peu d'efficacité témoignent d'ailleurs des recherches de milliers de savants dans les laboratoires du monde entier.

Aussi nous a-t-il paru intéressant d'essayer de souligner ici quelques-unes des étapes dans l'évolution des thérapeutiques proposées, notamment les différentes méthodes encore discutées et utilisées. Les indications de ces thérapeutiques varient avec les auteurs sans pour cela être plus efficaces avec les uns ou les autres. Quelques espoirs sont pourtant permis, des rémissions hélas temporaires parfois constatées.

PREMIERE PARTIE

-:-

LES PREMIERS CAS DECRITS
RAPPEL HISTORIQUE

-:-

GILBERT-DREYFUS en 1957 remit en honneur le nom de DONNE qui doit être cité en tête parmi les précurseurs modernes de l'étude de la leucémie. Bien que très connu et respecté, Alfred DONNE au début du siècle dernier eut à lutter contre des partis pris persistants et une vive hostilité de la part de ses collègues de la Faculté de médecine de Paris. Mais grâce à l'utilisation alors toute récente du microscope, il aperçut et décrivit le premier en 1844 le véritable état du sang dans la leucémie, avec une précision qui nous autorise, écrit ISAMBERT (1869) à le placer immédiatement avant BENNET et VIRCHOW (1845) parmi les premiers observateurs de la leucocythémie.

Cherchant à résoudre la question de la présence du pus dans le sang (Cours de microscopie, p.132), il dit en effet :

"Dans certains cas, où l'on présumait que du pus circulait dans le sang, soit par suite d'une résorption, soit par suite de l'inflammation des vaisseaux, le sang m'a offert une si grande quantité de globules blancs, c'est-à-dire de globules sphériques, granu-

leux, incolores, se comportant avec les réactifs comme les globules purulents, que je croyais avoir affaire à du véritable pus, et être en droit d'affirmer que le microscope pouvait réellement servir à reconnaître la présence du pus dans le sang ; mais en comparant de nouveau ces nombreux globules blancs naturellement contenus dans le sang normal, je me retrouve dans de nouvelles incertitudes en retrouvant les mêmes caractères physiques et chimiques aux uns et aux autres ... ne s'agissait-il donc alors que d'une simple augmentation dans la quantité des globules blancs naturels par des causes que nous examinerons tout à l'heure et non d'une altération par le mélange du pus ? C'est ce qui reste douteux pour moi".

Et plus loin (id. p. 173) :

"Il y a donc des cas dans lesquels les globules blancs paraissent en excès dans le sang ; j'ai vérifié ce fait un trop grand nombre de fois, il est trop évident chez certains malades pour que je puisse concevoir le moindre doute à cet égard".

ISAMBERT qui rapporta ce passage se demande ce qu'il a manqué à DONNE pour être proclamé auteur de la découverte de la leucocythémie ? C'est de n'avoir pas signalé la relation de l'altération sanguine qu'il décrivait avec des lésions viscérales déterminées, c'est d'avoir laissé de côté le point de vue clinique. Et cependant, écrit ISAMBERT (1869) "dès 1839, il avait observé avec BARTH un cas de leucocythémie parfaitement net avec hypertrophie de la rate, du foie, et des concrétions sanguines caractéristiques,

dans lesquelles il avait au microscope reconnu les globules blancs en proportion très exagérée". Malheureusement BARTH ne vit là qu'un fait extraordinaire, et n'eût pas la conception d'une maladie nouvelle. Il négligea de publier cette observation, ainsi que la note que DONNE lui avait remise, et ce ne fut que beaucoup plus tard que cette observation parfaitement caractérisée fut citée d'abord par LEUDET en 1883, puis à la Société Médicale des Hôpitaux en 1856, p.39 et par VIDAL (1856) in extenso dans la Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie.

°°°

GRAIG en 1841 et BENNET en 1845 d'un autre côté avaient publié deux observations un peu semblables. Puis VIRCHOW en 1845, il y eut même une controverse importante entre BENNET et VIRCHOW à cette époque notamment sur la priorité de la découverte. Le premier appelant l'affection leucocythémie, l'autre leucémie. Mais il semble, comme l'a reconnu en son temps le professeur Jean BERNARD qu'il faille surtout souligner le rôle de VIRCHOW à qui l'on doit d'avoir isolé les deux principales formes où l'on distingue déjà :

- la leucémie liénale - la leucémie splénomégalyque à grands leucocytes

de la

- leucémie lymphatique - leucémie ganglionnaire à petits leucocytes.

Il faut arriver jusqu'en 1891 à EHRLICH pour arriver à une classification de la leucémie plus conforme à la réalité.

EHRLICH distingue du point de vue hémato-logique deux formes de leucémie :

- 1°- processus leucémique avec prolifération du tissu lymphoïde : leucémie lymphatique
- 2°- processus leucémique avec prolifération du tissu myéloïde : leucémie myélogène.

On peut y ajouter les symptômes cliniques accompagnant sans créer de confusion, ainsi par exemple :

- leucémie lymphatique avec tuméfaction splénique ou hépatique "leucémie myélogène avec adénopathie lymphatique".

On doit admettre que la leucémie lymphatique et la myélogène ont une étiologie toute différente et remarquer également la variété du tableau clinique général.

La leucémie lymphatique, cliniquement, se divise en deux formes facilement différenciées :

1°- La leucémie lymphatique aiguë, que nous décrivons plus loin, se caractérise par une évolution rapide, une tumeur splénique moins volumineuse, la tendance aux pétéchies et à une diathèse hémorragique généralisée. Tous les observateurs avaient l'impression d'une maladie infectieuse aiguë par suite de son évolution foudroyante.

2°- La deuxième forme se caractérise par une

évolution chronique, souvent très traînante.

Du point de vue hématologique toutes les leucémies lymphatiques sont caractérisées par la prédominance marquée des lymphocytes et cela surtout avec des grandes formes cellulaires.

On doit souligner que la richesse du sang en gros lymphocytes n'est pas tout à fait caractéristique d'une variété aiguë de la leucémie lymphatique car aussi des cas chroniques, évoluant très lentement peuvent fournir les mêmes constatations. Aussi GRAVITZ, V. NOORDEN, EHRLICH ont pu voir des cas offrant de grosses cellules pendant toute l'évolution.

EHRLICH admet pour le mode d'apparition de la leucémie lymphatique que l'augmentation des cellules lymphatiques est due à un déversement passif dans le sang et non pas à une émigration consécutive à une irritation chimique, active.

Un tableau tout autre est fourni par la leucémie myélogène. On admettait auparavant que c'était des différences graduelles d'un même processus pathologique. On admettait que quand le rapport des globules blancs aux globules rouges dépassait une limite numérique déterminée (1 : 50), la leucocytose cessait et la leucémie commençait.

C'est grâce à l'aide des méthodes d'analyse colorimétriques qu'on est arrivé à découvrir la différence fondamentale des deux états. La leucocytose est reconnue uniquement comme étant une augmentation de leucocytes polynucléaires neutrophiles, alors

qu'avec la leucémie myélogène sont introduits dans le sang, des éléments qui normalement lui sont étrangers.

Ces formes cellulaires sont si caractéristiques qu'elles facilitent le diagnostic d'une leucémie, même dans les cas très rares où le nombre des globules blancs n'est pas très augmenté, comme dans un cas de V. NOORDEN.

L'examen microscopique du sang sur une préparation colorée sèche sans aide d'une méthode clinique quelconque, est capable de trancher si chez un patient, il existe une leucémie et si celle-ci appartient à la forme lymphatique ou la forme myélogène.

En résumé, on peut affirmer, qu'en 1891, EHRLICH, grâce à sa méthode de coloration des leucocytes, mettant en évidence leur évolution spécifique, donne une classification de ces cellules, permettant de donner à chaque type une formule hématologique spéciale :

- à la leucémie lymphatique correspond la forme lymphogène
- à la forme liénale de Virchow, la forme myélogène.

Cette découverte d'EHRLICH constitue une étape importante de nos connaissances sur la leucémie.

°°°

EBSTEIN, en 1889, s'appuyant sur 17 observations, dont 2 déjà publiées en France, en-

trevoit l'importance d'une troisième forme de leucémie, c'est la leucémie aiguë.

Mais c'est surtout à FRAENKEL qu'on doit une étude magistrale et une mise au point de la leucémie aiguë et nous en faisons un bref compte rendu qui résume cette question.

Au Congrès Allemand des Médecins internes, FRAENKEL publie (1897) le cas d'un homme de 31 ans, polisseur, auparavant toujours bien portant admis dans son service le 30 mai 1836, étant tombé malade six semaines auparavant avec des symptômes de paralysie faciale apparue 15 jours auparavant. Nombreuses pétéchie, adénopathie de la plupart des ganglions accessibles.

L'examen du sang révèle 2.945.840 globules rouges et 31.250 leucocytes presque tous des lymphocytes. Hg : 55 p.cent.

Evolution en 8 semaines.

A l'autopsie : hémorragies gastro-intestinales, les deux amygdales très tuméfiées, hémorragiques. Ganglions sus-maxillaires et cervicaux hypertrophiés, rate augmentée (12 x 19 cm).

FRAENKEL insiste sur 3 particularités de son observation :

1°- Présence d'une paralysie faciale périphérique, des cellules lymphoïdes ont pénétré en partie dans l'intérieur des fibres nerveuses du nerf facial. Egalement infiltration lymphocytaire du nerf auditif.

2°- Comportements de la formule sanguine ;
augmentation des éléments lymphocytaires.

3°- Enorme excrétion de l'acide urique dans
les urines.

" Dans un travail antérieur (1895) FRAENKEL
avait déjà constaté la manifestation aiguë
avec apparition précoce de la diathèse hé-
morrhagique, avec des symptômes constants
pétéchies et suffusions sanguines, hémorra-
gies muqueuses. Parfois des hémorragies si-
lencieuses, adénopathies surtout des gan-
glions cervicaux et finalement tumeur splé-
nique plus ou moins importante sans attein-
dre toutefois les dimensions de celles de la
leucémie chronique.

FRAENKEL insiste sur l'augmentation pres-
qu'exclusive des éléments blancs uninucléés
du sang - de petits lymphocytes.

Pour FRAENKEL, la leucémie aiguë est l'ex-
pression d'une brusque`prolifération des élé-
ments blancs des organes hématopoïétiques
avec passage rapide de ceux-ci dans la cir-
culation sanguine.

Il s'agirait d'une modification sanguine
dans le sens du passage de la forme dite
médullaire de la leucémie en une forme lym-
phatique.

L'auteur pense interpréter cette modifica-
tion avec l'évolution aiguë survenant brus-
quement dans la maladie.

La définition antérieure de lymphémie de
Virchow ne peut être maintenue, car elle s'op-
pose aux constatations anatomiques.

Selon VIRCHOW, la majorité des éléments blancs néoformés dans cette forme de leucémie doit naître des ganglions lymphatiques. Déjà NEUMANN a indiqué que ces éléments pouvaient naître à d'autres endroits de l'appareil hématopoïétique, par exemple dans la moelle osseuse. Ceci devrait être valable tant pour la lymphémie chronique qu'aiguë. Par suite, dans les deux oppositions, il ne s'agit pas simplement d'une formation anormalement abondante d'éléments uninucléés dans les divers endroits hématopoïétiques, mais aussi dans une métamorphose ultérieure en leucocytes polynucléaires, qui sont inhibés précisément aux mêmes endroits.

Déjà auparavant FRAENKEL avait écrit que dans la leucémie aiguë, il y a un passage relativement rapide des cellules néoformées dans la circulation.

Telles sont les premières étapes de nos connaissances sur la leucémie.

En aucun des cas le problème thérapeutique n'avait même été abordé. La maladie encore mystérieuse quant à son origine, l'apparaissait tout autant dans son évolution et fatalement de pronostic lethal à plus ou moins brève échéance. On ne peut dire actuellement hélas que le pronostic est meilleur, cependant de nombreuses méthodes ont été proposées que nous essaierons de systématiser en une deuxième partie.

DEUXIEME PARTIE

--

QUELQUES METHODES THERAPEUTIQUES PROPOSEES

--

Il faut insister tout d'abord sur la nécessité d'un diagnostic sûr et précis, en raison du pronostic redoutable qu'il implique. En effet, des affections hématologiques plus ou moins bénignes peuvent souvent donner le change avec une leucose et l'on conçoit l'énorme intérêt qu'il y a dans ces cas à tout mettre en oeuvre pour éclairer le diagnostic : il s'agit notamment de la mononucléose infectieuse, de la polycythémie vera, de la métaplasie myéloïde de la rate, des réactions "leucémoïdes" après certaines infections, etc... Par ailleurs, devant toute anémie rebelle un myélogramme s'impose car il peut parfois s'agir de la première manifestation sanguine d'une leucémie.

Le diagnostic étant inexorablement posé, le traitement comporte dans l'ensemble une triple visée : lutte contre l'infection, lutte contre l'anémie et le syndrome hémorragique, et surtout évidemment lutte contre le processus leucémique.

Au cours de ce traitement, on permettra au patient de poursuivre dans la mesure du possible ses activités habituelles. Le traite-

ment des poussées et des complications sera entrepris de préférence à domicile afin d'éviter le risque d'infection existant en milieu hospitalier (LAWRENCE U.S.A.). L'infection constitue en effet une complication chez les leucémiques et on essaiera de la prévenir par des prescriptions hygiéniques de propreté et de désinfection, éventuellement par les anti-mycosiques (Mycostatine), par contre l'antibiothérapie préventive est contre-indiquée. De toute façon, on s'attachera à dépister dès son début une éventuelle complication infectieuse afin de mettre en oeuvre sans tarder un traitement antibiotique curatif qui, lui, s'impose formellement et permet en général de la juguler. Mais, il faut insister sur la difficulté du diagnostic d'infection chez les leucémiques : on ne peut pas se fier, en effet, à la fièvre qui fait partie du tableau même de l'affection (surtout dans la leucose aiguë) ou qui peut être due à une résorption sanguine ; on ne peut compter, d'autre part, ni sur la formule sanguine, ni - en cas d'infection urinaire - sur la pyurie habituellement absente. C'est dire que le traitement anti-infectieux devra surtout être mis en oeuvre sur un simple soupçon.

L'anémie est un des éléments de la symptomatologie de la leucose aiguë. Dans les leucoses chroniques elle apparaît par contre comme une complication de la période terminale. Elle peut relever de processus fort différents et réagit dans chaque cas à un traitement approprié. C'est ainsi que la radiothérapie peut donner des résultats satisfaisants lorsque l'anémie est liée à l'envahissement massif des organes hématopoïétiques par les cellules leucémiques. Dans les

anémies par hémolyse, la cortisone ou les stéroïdes voisins se montrent souvent actifs. En cas d'hypersplénisme, on ne se résoudra à la splénectomie souvent efficace qu'en dernier ressort après une tentative de traitement cortisonique.

La thrombocytopénie, facteur important des manifestations hémorragiques, réagit assez souvent à la chimiothérapie antileucémique, moins régulièrement toutefois dans la leucose chronique que dans la leucose aiguë. Cependant les corticoïdes, même lorsqu'ils n'augmentent pas le nombre des plaquettes auraient d'après LAWRENCE (U.S.A.) une action favorable sur le syndrome hémorragique. Mais le traitement majeur des hémorragies aiguës reste les transfusions répétées de sang frais ou de suspension de plaquettes.

° ° °

CHIMIOOTHERAPIE ANTILEUCEMIQUE

Les médicaments anticancéreux en général peuvent être classés en deux groupes principaux :

- les cytotoxiques qui entravent la synthèse de l'acide nucléique et
- les antimétabolites qui s'opposent à l'action des systèmes enzymatiques des cellules vivantes (R.B. SCOTT) (Angleterre).

Les seuls caractères métaboliques différentiels connus jusqu'à présent entre cellu-

le normale et cellule cancéreuse sont d'ordre purement quantitatif (BURCHENAL, U.S.A.). C'est ainsi, par exemple, que la cellule cancéreuse présente une respiration anaérobie et un catabolisme glucidique simplement plus intenses que la cellule normale. C'est pourquoi, s'il est théoriquement possible de détruire les cellules cancéreuses sans altérer les cellules normales, la marge entre ces deux actions est très étroite, d'où la nécessité d'une surveillance minutieuse des malades en traitement. Le tissu le plus sensible à l'action toxique des produits anticancéreux est certainement la moelle osseuse, siège d'une activité mitotique intense.

Quoi qu'il en soit, ces médications, ont au début, une action anticancéreuse certaine mais celle-ci s'épuise malheureusement toujours à plus ou moins brève échéance. La leucémie aiguë réagit mieux au traitement chez l'enfant que chez l'adulte. Les médicaments les plus actifs sont les antimétabolites et les stéroïdes.

Les antimétabolites comprennent les antifoliques, les antagonistes de la glutamine et les antagonistes de la purine.

A - Les antifoliques

Expérimentés pour la première fois par FARBER en 1948, ce sont des corps qui, malgré une structure chimique presque identique, inhibent l'action de l'acide folique, indispensable, à la croissance de divers types cellulaires humains.

A l'aminoptérine (comprimés de 1 mg ; 0,5 mg/jour chez l'enfant, 1,5 mg/jour chez l'adulte) qui agit rapidement dès le cinquième jour, mais dont les accidents toxiques sont extrêmement fréquents, on préfère maintenant l'A. Méthoptérine (méthotrexate) donnée en une seule prise quotidienne, par voie orale.

Dose : 2,5 mg/jour = petit enfant
5 " " = grand enfant
7,5 " " = adulte

(Signalons qu'il en existe une forme parentérale que l'on a proposée, par voie intra-rachidienne, à la dose de 0,1 à 0,5 mg/kg administrée en une seule injection, lorsqu'existent des signes neurologiques faisant suspecter un envahissement leucoblastique cérébro-méningé).

L'action des antifoliques se manifeste rapidement, entre le huitième et le quinzième jour environ.

Mais la toxicité en est considérable, avec survenue fréquente et précoce (dès le 7e jour) d'accidents nombreux : nécroses buccales, diarrhée, vomissements, hémorragies par thrombopénie.

Aussi, ses indications pour beaucoup d'auteurs, sont restreintes, réservées aux formes où les autres médications sont inefficaces, et à condition qu'il n'y ait pas de thrombopénie.

B - Les antagonistes de la Purine (6-mercaptopurine, Thioquanine et 6-Chloropurine)

Introduits en thérapeutique humaine par

BURCHENAL en 1953, ce sont des substances qui entravent la synthèse enzymatique des acides nucléiques, eux-mêmes indispensables à l'édification des noyaux cellulaires.

Le plus utilisé est la 6-mercaptopurine (2 mg/kg/jour en une seule prise quotidienne par voie orale).

L'action antileucosique est lente à se faire sentir ; il faut attendre en moyenne vingt à trente jours pour constater un début d'amélioration hématologique, et neuf à douze semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir l'effet thérapeutique maximum.

Or, la toxicité des antipuriques, certes moindre que celle des antifoliques, n'est cependant pas négligeable ; elle se révèle par une cytopénie apparaissant, en général, vers le 30^e ou 40^e jour du traitement ; la P.S. en révélant une moelle pauvre, permet d'écarter les autres causes de cytopénie qui auraient pu être discutées :

- moelle leucoblastique de la cytopénie par résistance au traitement ;

- moelle assez riche, et non leucoblastique, de la cytopénie due à un effet favorable du traitement et qui, à vrai dire, apparaît généralement plus précocement, vers le 15^e jour.

L'apparition de signes toxiques certains, après arrêt du traitement pendant quelques jours, autorise sa reprise, mais à des doses moitié moins fortes.

C - Les antagonistes de la glutamine (D.O.N. et ozosérine) utilisés seuls, sont peu actifs chez l'enfant. Associés par contre à la mercaptopurine ils permettent d'obtenir des rémissions prolongées.

II - Les Corticostéroïdes

Les stéroïdes, type cortisone, sont actifs chez l'enfant amenant souvent une amélioration rapide mais malheureusement de courte durée. Leur action est moins sensible chez l'adulte jeune et pratiquement nulle après 30 ans.

Ils ont été employés, dans le traitement de la L.A. humaine, pour la première fois par FARBER (1949) et PEARSON (1950).

Parmi les nombreux corticostéroïdes, la préférence va actuellement à la cortisone (5 à 10 mg/kg/jour) et surtout à la prednisone (2 à 3 mg/kg/jour).

Dans certains cas, des doses de cinq à dix fois plus fortes peuvent être utilisées.

Le recul manque pour juger si les stéroïdes plus récents sont plus efficaces, encore que les publications récentes ne semblent pas, à première vue, le démontrer.

L'utilisation des stéroïdes nécessite diverses précautions :

- régime sans sel,
- ClK per os (0,50 à 2 g/jour)
- antibiotiques, notamment antifongiques

(systématiquement pour certains), et isoniazide (impérativement si antécédents tuberculeux).

Lorsque les stéroïdes agissent, leur action est remarquable par sa rapidité :

a) L'amélioration clinique est la première à survenir ; en quelques jours, la fièvre tombe, splénomégalie et adénomégalies fondent, l'appétit réapparaît, l'asthénie s'estompe et une sensation de bien-être s'installe.

b) L'amélioration hématologique survient le plus souvent dès la fin de la première semaine du traitement, avec baisse des globules blancs et disparition des leucoblastes du sang circulant ; vers la deuxième semaine, la leucopénie est nette, tandis que la troisième semaine voit survenir une réélévation du nombre des leucocytes, due à l'augmentation des polynucléaires, tandis que les plaquettes s'élèvent aussi ; le maximum d'amélioration se produit vers la quatrième semaine de traitement.

Tout le monde semble d'accord pour maintenir la corticothérapie à la dose initiale jusqu'à l'obtention du maximum d'amélioration, et ensuite diminuer les doses soit que l'on veuille les arrêter, soit que l'on désire plutôt maintenir une corticothérapie d'entretien.

Dans certains cas, le traitement hormonal fait disparaître, en quelques jours, la leucoblastose tant médullaire que sanguine, notion à ne pas oublier en clientèle.

A l'inverse, l'amélioration peut, dans des cas rares ne s'amorcer qu'au bout de plusieurs semaines, mais si, au bout de quarante jours de corticothérapie, l'état ne s'est pas modifié, on est en droit de parler d'échec de la thérapeutique hormonale.

III - A signaler un nouveau produit :
la leurocristine

La leurocristine est, comme la vincaléucoblastine un alcaloïde produit par la pervenche "vinca rosea" dont on sait, depuis 1955, que les extraits possèdent un fort pouvoir leucopéniant et à partir de laquelle ont été préparés actuellement plus de 20 alcaloïdes.

La leurocristine, dont divers caractères physiques et la formule développée sont actuellement connus, s'est révélée extrêmement active sur diverses tumeurs expérimentales, en particulier la leucémie P.1534, greffée sur des Souris de la lignée DBA/2, dont elle permet d'obtenir facilement la guérison.

25 patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë et 18 malades porteurs de lymphoblastosarcome ont été traités par la leucocristine, alcaloïde dimère de Vinca rosea, différent de la vincaléucoblastine.

La leurocristine est fréquemment efficace dans les deux affections néoplasiques malignes du lymphoblaste ; la leucémie lymphoblastique aiguë et lymphoblastosarcome ; le pourcentage des rémissions apparemment complètes est élevé, en particulier dans le lymphoblastosarcome.

De nombreuses observations soulignent l'efficacité remarquable de la leurocristine qui compte désormais parmi les moyens thérapeutiques fondamentaux des leucémies aiguës lymphoblastiques ; si elle permet d'obtenir des rémissions moins fréquemment que les stéroïdes (10, 11) elle en donne davantage que les antifoliques, les antipyrines, et beaucoup plus que les antipyrimidines et la cyclophosphamide (9,10). Ces rémissions, souvent complètes, sont plus fréquentes dans les premières phases évolutives de la maladie que dans les rechutes des périodes avancées.

Les auteurs discutent les indications de ce produit dans ces deux maladies, et les indications respectives des diverses substances actuellement disponibles pour le traitement des leucémies et hématosarcomes, indications dirigées par le type de la cellule en prolifération.

De toute façon l'utilisation de ce produit est trop récente, les résultats obtenus manquent du recul nécessaire pour affirmer une efficacité durable. Néanmoins des espoirs sont permis. Ceci d'autant plus que chaque jour des savants se penchent sur ce problème et poursuivent leurs recherches.

°°

A côté des thérapeutiques dites "spécifiques" d'autres sont étiquetées "palliatives" car elles ne semblent viser qu'à corriger des effets secondaires du processus leu-

coblastique sans s'attaquer directement à la prolifération cellulaire qui le caractérise.

a) Les transfusions

Pour la majorité des auteurs, elles paraissent essentiellement n'avoir qu'une action symptomatique, mais non négligeable, par la transformation de l'état général qu'elles procurent.

Elles sont indiquées particulièrement dans deux cas :

- anémie, certains auteurs exigeant plus de 4 millions de G.R. avant d'arrêter la transfusion ;
- hémorragies, même si l'anémie est minime.

On peut prescrire du sang total, ou des culots globulaires.

b) Les antibiotiques

Ils ne doivent pas être prescrits à l'aveuglette.

Comme il apparaît qu'en période de rémission la fréquence des infections n'est pas supérieure à celle du sujet normal (9) l'antibiothérapie, à titre prophylactique, apparaît inutile.

Ses indications sont :

- une infection localisée,
- une fièvre élevée sans foyer infectieux apparent, mais avec neutropénie
- un traitement corticothérapique.

c) La radiothérapie en règle est aggravante, elle est contre indiquée dans les leucoses aiguës sauf dans deux cas précis :

- L.A. à tumeur, où l'action est souvent nette, voire spectaculaire, mais transitoire ;
- L.A. avec douleurs localisées rebelles aux autres thérapeutiques.

d) Par contre le P. radioactif a été essayé avec succès. Les résultats ne semblent guère supérieurs cependant à ceux obtenus, avec la radiothérapie ; comme avec la radiothérapie les effets s'épuisent au cours de rechutes successives. Certes, le P.32 a sur la radiothérapie l'avantage de ne pas entraîner le mal des rayons ; il frappe électivement les cellules leucémiques. En fait, il peut entraîner une leucopénie, une anémie et une hypoplaquettose et il n'existe pas pour la lignée rouge la marge de sécurité qui rend le traitement peu dangereux dans la maladie de Vaquez.

Si on peut discuter les avantages respectifs de la radiothérapie et du P.32 il est de toutes façons des cas où ce dernier rend des services précieux ; ce sont ceux où la radiothérapie est en partie ou totalement inefficace ou bien n'est pas supportée par le malade ; dans de tels cas le phosphore a pu donner des résultats appréciables. Enfin MARCHAL signale l'intérêt du P.32 dans les leucoses myéloïdes sans splénomégalie.

Les mêmes remarques peuvent être faites à

propos de la leucémie lymphoïde. L'action est souvent rapide sur les tuméfactions ganglionnaires ; le traitement est en général mieux supporté que la téléradiothérapie. Mais la marge de sécurité est plus faible que dans les cas précédents ; il y a un risque non seulement d'anémie, mais aussi d'agranulocytose. La surveillance doit donc être particulièrement étroite et de petites transfusions peuvent être rendues nécessaires.

°°°

En fait, trois médications dominent le traitement de la leucose aiguë : antifoliques, antipuriques, corticostéroïdes.

Dans la forme commune, on peut donner la préférence à un traitement d'attaque par les corticostéroïdes à doses moyennes, suivi d'un traitement d'entretien par les antipuriques, poursuivi jusqu'à la rechute, en y adjoignant antibiotiques en cas d'infection et transfusions si anémie ou hémorragies importantes.

En cas de formes d'emblée très graves, il est justifié de prescrire des hormones à doses massives ou un traitement plurimédicamenteux.

Malgré le caractère relatif des statistiques, les traitements actuels ont allongé la durée de vie des enfants leucosiques de manière notable.

Les recherches actuelles s'orientent vers

la synthèse d'agents thérapeutiques nouveaux : combinaisons chimiques issues de streptomyces (tel le DON) et les composés susceptibles de protéger la moelle osseuse contre les irradiations.

A côté de ces recherches, d'autres travaux (particulièrement en France) consistent en des méthodes nouvelles et entièrement différentes.

Il s'agit de pratiquer (après irradiation massive des organes myéloïdes) des "greffes de moelle osseuse". La moelle osseuse est prélevée au niveau du sternum de véritables "donneurs" et transférée au malade. Un certain nombre de greffes ont déjà été pratiquées avec succès dans des services hospitaliers français.

S'il est trop tôt pour tirer de hâtives conclusions, il est néanmoins permis d'espérer - grâce surtout à ces dernières techniques - qu'une thérapeutique vraiment efficace pourra être mise au point et que le processus malin lui-même pourra être un jour jugulé.

TROISIEME PARTIE

-:-

DES ESPOIRS SONT-ILS PERMIS ?

-:-

La guérison certes n'est même pas envisagée vu l'arsenal thérapeutique dont nous disposons. Cependant des rémissions complètes peuvent être obtenues.

La rémission complète est un état tel que rien ne le distingue de la normale, même aux yeux de l'hématologiste le plus averti et en tenant compte de tous nos procédés actuels d'investigation.

C'est dire que l'on n'acceptera le diagnostic de rémission complète qu'en présence de trois conditions :

- 1 - un examen clinique rigoureusement négatif ;
- 2 - un sang périphérique normal tant pour la formule sanguine que pour la numération et dans toutes les lignées, rouge, blanche, et plaquettaire ;
- 3 - un myélogramme de richesse normale, polymorphe, et comptant moins de 5 p.cent de cellules indifférenciées.

Il serait souhaitable d'adjoindre une quatrième condition : la persistance de cet état

durant au moins un mois.

Cette définition élimine d'emblée toutes les formes de rémissions partielles, fréquentes, mais d'un intérêt moindre.

Le phénomène de rémission complète des leucémies aiguës est récent. En effet, alors que la première rémission thérapeutique de leucémie chronique remonte à 1903, tout effort était resté vain en ce qui concerne les leucémies aiguës jusqu'en 1947. A cette date apparut l'exsanguino-transfusion, puis très vite les antifoliques, la corticothérapie et les antipuriques, et avec eux les premières rémissions thérapeutiques, aujourd'hui banales.

C'est aussi un phénomène très particulier. En effet, si l'on était habitué à des rémissions au cours des leucémies chroniques, celles-ci étaient et sont encore le plus souvent partielles. On ne peut parler de rémission complète de leucémie myéloïde que dans un petit nombre de cas, environ 20 p. cent et même dans ceux-là retrouve-t-on souvent une polynucléose persistante, la tendance au passage sanguin d'un ou deux myélocytes, une légère hyperthrombocytose et un déséquilibre du myélogramme au profit de la lignée granuleuse témoignant d'un désordre persistant. Quant aux leucémies lymphoïdes chroniques, il est exceptionnel de les contrôler suffisamment pour retrouver une formule sanguine normalement équilibrée et pour faire disparaître complètement l'infiltration lymphocytaire de la moelle. La rémission complète apparaît donc comme propre aux leucémies aiguës et on peut s'étonner que ce soit précisément dans l'hémopathie la

plus implacable que l'on obtienne les résultats thérapeutiques apparemment les plus complets. Le contraste est d'autant plus frappant entre cette apparence de guérison et la rechute qui suivra inévitablement.

°°°

Fréquence de la rémission complète

On peut estimer dès le début du traitement sur un certain nombre de facteurs, les chances que l'on a d'obtenir une rémission complète. Quatre au moins interviennent :

- 1) le type cytologique
- 2) l'âge du malade,
- 3) le degré de l'hyperleucocytose,
- 4) le traitement appliqué.

1 - Le type cytologique

La rémission complète n'est réellement fréquente que dans une seule variété cytologique : la leucémie lymphoblastique. En effet, si l'on s'en rapporte au tableau I, établi sur 419 cas de leucémies aiguës traitées dans le même service de 1956 à 1961, on remarque que près des deux tiers des leucémies aiguës lymphoblastiques ont eu une rémission complète. Au contraire, dans les autres types cytologiques, moins de 20 p.cent de rémissions complètes sont observées. Ce phénomène est actuellement bien connu et confirmé par toutes les statistiques publiées.

Tableau I

Fréquence de la rémission complète en
fonction du type cytologique

Type	Nbre de cas	Nbre de R.C.	
lymphoblastique	236	153	64
myéloblastique	136	18	13
promyélocytaire	30	4	13
monoblastique	17	1	5

2 - Rôle de l'âge

La rémission complète est beaucoup plus fréquente chez les enfants que chez les adultes. L'étude du même groupe de 419 observations montre en effet une décroissance régulière de la fréquence des rémissions complètes au fur et à mesure que l'âge s'élève :

0 à 8 ans	=	65 p.cent
9 à 20 ans	=	50 p.cent
plus de 20 ans	=	15 p.cent

La répartition inégale des types cytologiques de leucémies aiguës selon l'âge rend compte pour une part de cette différence de pronostic. En effet, la leucémie aiguë lymphoblastique est beaucoup plus fréquente chez l'enfant et les leucémies aiguës myéloblastiques chez l'adulte. Grossièrement la répartition est la suivante :

a) dans l'enfance, forte prédominance des leucémies lymphoblastiques qui représentent 75 p.cent des cas avant 8 ans, 66 p.cent entre 9 et 16 ans ;

b) de 17 à 20 ans, la répartition est sensiblement égale entre types lymphoblastique et myéloblastique.

c) au-delà de 20 ans, très forte prédominance myéloblastique avec au plus 25 p.cent de leucémies lymphoblastiques.

Pourtant cette différence de répartition n'explique pas tout. On s'aperçoit en effet si on étudie la fréquence des rémissions dans le seul groupe lymphoblastique que l'âge est en soit un facteur de pronostic (tableau 2).

(Voir tableau p.suivante)

On voit donc schématiquement que la rémission complète des leucémies lymphoblastiques survient dans environ $\frac{3}{4}$ des cas avant 9 ans, 1 cas sur 2 entre 9 et 20 ans, 1 cas sur 3 seulement chez l'adulte.

3 - Rôle de la leucocytose

Il est classique d'attribuer un meilleur pronostic aux leucémies aiguës s'accompagnant d'emblée d'une leucopénie. En réalité, l'étude de notre série n'a pas permis de retrouver ce meilleur pronostic. Par contre les formes très hyperleucocytaires avec plus de 100.000 globules blancs/mm³ au premier examen ont nettement moins de rémissions que les autres si l'on s'en réfère au tableau 3.

Tableau 2

Fréquence de la rémission complète des leucémies
lymphoblastiques en fonction de l'âge

	0-4 ans	5-8 ans	9-12 ans	13-16 ans	17-20 ans	21-40 ans	41-60 ans	61-80 ans	Total
Nombre total	77	52	34	28	14	15	10	6	236
Nombre de ré- missions com- plètes	64	39	18	15	8	5	3	1	153
Pourcentage	83 %	75 %	52 %	53 %	57 %	33 %	30 %	16 %	64%

Tableau 3

Nbre de G.B. par mm ³	5.000	5000 10000	10.000 40.000	40.000 100.000	> 100.000
% de ré- missions complè- tes	68	65	71	68	31

4 - Fréquence de la rémission complète en
fonction du traitement appliqué

Le rôle du traitement dans l'obtention des rémissions complètes est manifeste. On avait décrit des rémissions de leucémies aiguës avant l'ère thérapeutique. Il s'agit de cas exceptionnels qui ont rarement été étudiés complètement et qui, le plus souvent, correspondent à des rémissions partielles. Quelques rémissions complètes authentiques sont pourtant vraisemblables dans ce groupe la plupart survenant après un épisode infectieux aigu. Mais si l'on étudie en détail ces observations, on s'aperçoit que presque tous les cas de rémission dite complète sont survenus après des transfusions abondantes. La première thérapeutique réellement valable a été en effet l'exsanguino-transfusion, grâce à laquelle en 1947 Jean BERNARD et M. BESSIS ont pu observer jusqu'à 13 p.cent de rémissions complètes et 22 p.cent d'améliorations. En fait, actuellement, le traitement relève essentiellement de la corticothérapie et de la chimiothérapie.

On ne peut juger de la fréquence des rémis-

sions complètes en fonction du traitement que dans les leucémies lymphoblastiques et les leucémies myéloblastiques, les autres variétés étant peu fréquentes et leurs rémissions exceptionnelles. Il faut étudier séparément ces deux grands types :

I°- Leucémies lymphoblastiques

Le meilleur traitement des leucémies lymphoblastiques semble être la corticothérapie. Mais il est nécessaire que cette corticothérapie soit toujours appliquée à fortes doses, c'est-à-dire à raison de 3 mg/kg de poids dès le début du traitement à raison de la dose indiquée jusqu'à obtention de la rémission complète. L'intérêt de la corticothérapie et de ces fortes doses est donné dans le tableau 4 (sur 132 cas traités uniquement par corticothérapie).

Tableau 4

Dose de prednisone	Nombre de cas	Pourcentage de rémissions complètes
1 mg/kg	12	41
1-3 mg/kg	50	62
3 mg/kg	70	71

leucémies lymphoblastiques traitées par corticothérapie pure.

L'association à la corticothérapie d'une autre thérapie ne semble pas améliorer le pronostic. Qu'il s'agisse de l'association au méthotrexate ou à la 6-mercaptopurine, le nombre de rémissions obtenues est le même

(cependant cette association reprendra sa valeur lors des rechutes). La chimiothérapie pure généralement utilisée par les auteurs américains, donne des résultats d'ensemble moins satisfaisants puisqu'on observe environ 48 p.cent de rémissions complètes avec la 6-mercaptapurine et à peine 30 p.cent avec les antifoliques.

2°- Leucémies myéloblastiques

La corticothérapie ne donne pas de résultats aussi brillants au cours des leucémies myéloblastiques. Il semble que dans ce cas, il faille constamment associer la chimiothérapie (tableau 5).

Tableau 5

	Leucémies myéloblas- tiques Nbre de cas	Nbre de R.C	%
Traités par prednisone pure	54	3	5,5
Traités par prednisone + chimiothérapie	82	15	18

On voit, d'après la lecture de ce tableau, que le nombre des rémissions complètes obtenues par la corticothérapie pure est très faible, probablement à peine supérieur à celui provoqué par les transfusions. La chimiothérapie pure n'a pas été étudiée ici, elle donnerait selon les statistiques américaines environ 15 p.cent de rémissions.

Il semble donc que le meilleur traitement soit l'association corticothérapie-chimiothérapie qui nous a donné 18 p.cent de rémissions complètes.

En dehors des quatre facteurs sus-cités, il ne semble pas exister d'autres arguments pronostiques valables, le sexe, le tableau clinique, l'importance de l'anémie, de la thrombopénie, le taux des hémoblastes circulants ne semble en particulier jouer aucun rôle.

°°°

SIGNIFICATION DE LA REMISSION COMPLETE

1°- Comment la rémission s'installe-t-elle ?

Si l'on s'en réfère aux observations faites sur les myélogrammes suivis en série, il semble que le même schéma se reproduise régulièrement, quel que soit le traitement. Dans un premier temps, quel que soit le traitement, la prolifération des cellules malignes s'arrête pour aboutir à un état d'aplasie. Dans un deuxième temps, la moelle normale réapparaît et se multiplie rapidement. On peut se demander alors quel est le rôle des agents antileucémiques. L'hypothèse d'une éventuelle maturation des cellules malignes en cellules saines n'est plus concevable sur les données de la cancérologie moderne et n'est pas compatible avec les faits observés morphologiquement. Il semble que la thérapeutique agisse uniquement par destruction des cellules leucémi-

ques, aussi bien lorsqu'il s'agit de la corticothérapie que de la chimiothérapie, ou même d'une radiothérapie massive telle qu'elle a été pratiquée dans quelques cas.

Cette hypothèse impliquerait qu'il suffit de détruire une partie des éléments anormaux pour permettre à la moelle normale de recoloniser et, par conséquent, elle impliquerait l'existence d'une action inhibitrice des cellules malignes sur la moelle saine. On peut remarquer dans cet esprit que les cellules saines réapparaissent très brusquement et se multiplient dès que la moelle compte moins de 20 à 25 p.cent d'hémoblastes.

2°- La rémission est-elle réellement complète ?

Si l'on admet que la rémission est réellement complète, il faut accepter l'idée qu'aucune cellule maligne ne persiste dans l'organisme et que la rechute est due à la persistance d'un agent étiologique quel qu'il soit, capable de provoquer de nouveau la leucémie. En fait, cette hypothèse est peu vraisemblable, et il est plus raisonnable de penser que les cellules malignes persistent en petit nombre ou dans des foyers profonds inaccessibles à nos procédés actuels d'investigation.

La persistance d'hémoblastes malins en petit nombre dans les centres hématopoïétiques, en particulier dans la moelle, ne peut pas être affirmée. Lorsqu'on ponctionne cet organe durant la rémission, les cellules souches que l'on rencontre en petit nombre

ne présentent aucun signe de malignité. Pourtant, il n'est pas rare d'observer au cours de la rémission complète de petites poussées hémoblastiques (5 à 8 p.cent) spontanément résolutes, qui témoignent certainement d'un processus évolutif local et sont peut-être dues à l'heureux hasard d'une ponction sur un foyer leucémique persistant. C'est surtout les localisations extra-hématopoïétiques qui semblent pouvoir fournir un refuge aux cellules malignes. A cet égard, le testicule et surtout l'encéphale sont les plus intéressants.

La fréquence croissante des rechutes à localisations neuro-méningées, et des infiltrats anatomiques de cet organe à l'autopsie de leucémiques qui n'avaient présenté aucun signe neurologique fait soupçonner l'importance de l'encéphale en clinique humaine.

L'expérimentation animale confirme cette hypothèse. SKIPPER, CHIRIGOS et leur collaborateurs ont montré que les cellules de la leucémie, L210 greffées chez la Souris échappent totalement à la thérapeutique lorsqu'elles sont localisées dans le tissu sous-arachnoïdien ou l'encéphale et sont responsables des rechutes à partir de ces foyers. Il est donc probable que les cellules leucémiques persistent dans des foyers privilégiés de l'organisme et que la rémission complète n'est qu'une apparence due à la pauvreté de nos méthodes de détection des cellules malignes.

Aussi ne peut-on actuellement parler de guérison. Aucun médicament ne vise à cette guérison encore impossible. Les chercheurs se penchent sur ce problème. Il existe donc

quelque espoir pour l'avenir, mais pour un avenir encore lointain. Une survie est possible mais malheureusement ce n'est jamais qu'une survie.

-:-

CONCLUSIONS

--

Parler de l'évolution de la thérapeutique de la leucémie est un peu une gageure car en fait il n'y a pas de thérapeutique véritable de la leucémie. Le pronostic de cette dernière reste fatal comme il l'était déjà du temps d'Hippocrate où l'existence de la maladie n'était qu'à peine soupçonnée et au début du siècle dernier où pour la première fois on pensa la suspecter. Mais des rémissions sont possibles.

Les méthodes thérapeutiques les plus diverses ont été proposées. Mais en fait trois types de médications sont à retenir. Les hormones, delta-cortisone notamment, les antifoliques : aminophérine, améthoptérine et la 6-mercaptopurine. Plus récemment un produit nouveau la leurocristine a également donné quelques rémissions. De plus les thérapeutiques symptomatiques associées peuvent être d'un excellent appoint, avant tout les transfusions, parfois les exsanguino-transfusions, des antibiotiques s'il existe une menace d'infection, la radiothérapie et le phosphore radioactif dans certains cas.

De toutes façons les indications sont à définir en présence de chaque cas particulier ; elles sont fonction du mode évolutif et de la phase de la maladie à laquelle il

faut faire face. Cependant un schéma général peut être esquissé :

1°- La première poussée aiguë, le plus souvent fébrile, sévère, relève de l'association hormones (delta-cortisone et transfusions). Ce traitement d'attaque, aux doses élevées indiquées plus haut sera poursuivi jusqu'à l'installation de la rémission, qui en moyenne, survient au bout de 10 à 35 jours. En cas de forme suraiguë ou très hémorragique, l'exsanguino-transfusion peut s'imposer, associée à la cortisone administrée massivement par voie parentérale.

2°- La rémission une fois installée et affirmée sur des critères stricts (dans le sang : chute des blastes, remontée des chifres des plaquettes; dans la moëlle : diminution du taux des blastes) relève d'un traitement d'entretien ; la meilleure médication semble bien être la 6-mercaptopurine (purinethol) qui sera poursuivie obstinément : la qualité de cette première rémission dépend de la persévérance à poursuivre ce traitement.

3°- Lors de la rechute il faut commencer par le traitement efficace lors de la première attaque, administré avec la posologie initiale ; s'il se révèle insuffisant, on recourt alors aux autres médications, c'est à ce stade évolutif que les antifoliques, en raison de la rapidité de leur action, trouvent leur meilleure indication.

La répartition des moyens thérapeutiques au long de l'évolution selon la méthode d'économie (Jean BERNARD) semble la plus efficace. Il faut utiliser successivement les

diverses médications choisies pour chaque période, ne pas instituer le traitement d'entretien si la rémission est incomplète, retarder autant que possible, pour chaque médication, le moment de la résistance.

A la période terminale seule la cortisone par voie injectable à doses massives, est à prescrire.

Peut-être les années à venir nous réservent-elles quelque heureuse surprise dans la thérapeutique si décevante de cette maladie. Les chercheurs s'y emploient mais l'espoir est encore faible.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé: M. LAMY

Vu :

Le Doyen :

Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - ASHKANAZY A.
Maladies propres à la moelle osseuse.
Traité de Médecine, Paris, 1949,
t. XII, p. 255-275.
- 2 - BERNARD J.
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques.
Paris Flammarion 1 vol. 1948,
pp. 63-204.
- 3 - BERNARD J., MATHE G. et WEIL M.
Etude comparée sur des affections tumorales malignes humaines, de l'activité thérapeutique de deux nouveaux dérivés de l'éthylène imine-quinone (bis) méthoxy-éthoxy) et bis acétamino) 2,5 éthylène-quinone (bis) méthoxy éthoxy) et bis (acétamino 2,5 éthylène imine 3,6 benzoquinone 1-4).
Bull. Cancer, 1959, 46, 34.
- 4 - BERNARD J., ARVAY N., BILSKI-PASQUIER, G. PICARD, J. MATHE, et BRULE G.
La lymphographie dans la maladie de Hodgkin (étude de 45 cas).
Nouv. Rev. Franç. Hématologie, 1962, 2, 4.

- 5 - BERNARD J. et BESSIS M.
Hématologie clinique.
Masson édit. Paris, 1958.
- 6 - BERNARD J.
Traitement actuel des leucoses aiguës.
Presse Méd. 1960, 68, 19, 729-730.
- 7 - BURCHENAL J.H., MURPHY M.L. and
TAN C.T.C.
Treatment of acute leukemia.
Pediatrics, 1956, 19, p.643-660.
- 8 - BURCHENAL J.H.
Therapy of acute leukemia in children.
VIIe Congrès inter.d'Hématologie,
Rome 7-15 septembre 1958.
- 9 - COUDRIER Jean
Premières étapes de l'historique
de la leucémie.
Thèse Paris 1962.
- 10 - DHERS A.
Influence de la thérapeutique sur
l'évolution des leucoses aiguës.
Thèse Méd. Lyon, 1959.
- 11 - DURUP de BALEINE
Traité de la leucose chez l'enfant.
Vie Méd. octobre 1961.
- 12 - HAUT A., WINTROBE M.M. and CARTWRIGHT G.E
The clinical management of leukemia.
Am. J. of Med. 1960, 28, 5, 777-
793.

- 13 - JOLY M.
Contribution à l'étude thérapeutique
des leucosés lymphoblastiques de
l'enfant.
Thèse Méd. Paris 1959.
- 14 - MATHE, CATTAN, JASMIN, SMADJA
Essai de traitement par la leuco-
cristine de la leucémie aiguë.
Presse médicale 27.2.63.
- 15 - MATHE G., SCHWEISGUTH O., BRULE G.,
AMIEL J., CATTAN A., THOMAS M. et
ZAMET P.
Essai de traitement de la maladie
de Hodgkin et d'autres affections
réticulo-histiocytaires malignes par
la viscaleucoblastine.
La Presse Médicale, 1962, 70, 1349.
- 16 - MATHE G.
Nomenclature et classification des
leucémies et hématosarcomes.
Bull. O.M.S. 1962, 26, 583.
- 17 - MATHE G. et SEMAN G.
Aspects histologiques et cytologiques
des leucémies et hématosarcomes.
(Nomenclature, classification, dia-
gnostic, atlas), 1 vol. Maloine éd.
Paris 1963.
- 18 - MATHE G.
Les récentes recherches sur le trai-
tement des leucémies aiguës.
Rev. Médecine, 1961, 2, 475.

- 19 - MATHE G., SCHWEISGUTH O., BRULE G.
SCHNEIDER M., AMIEL J.L., SCHWARTENBERG U.
et CATTAN A.

Essai de traitement par la cyclophosphamide de la leucémie lymphoblastique aiguë et du lymphoblastosarcome.
La Presse Médicale, 1963, 71, 402.

- 20 - SVORODA G.A.

Alkaloids of vinca rosea (Catharanthus et hématosarcomes).
Nomenclature IX. Extraction and characterisation of leurosidine and leurocristine.
Lloydia 1961, 24, 173.

- 21 - WINTROBE M.M., HAUT G., CARTWRIGHT G.E.
and ALTMAN S.J.

The changing aspects of clinical investigation, a study of acute leukemia.
VIIe Congrès inter. d'Hématologie,
Rome, 7-15 septembre 1958.

- 22 - WINTROBE M.M. et HAUT G.

Leucose aiguë.
Encyclopédie Médico-chirurgicale,
1960, 5.

SERMENT

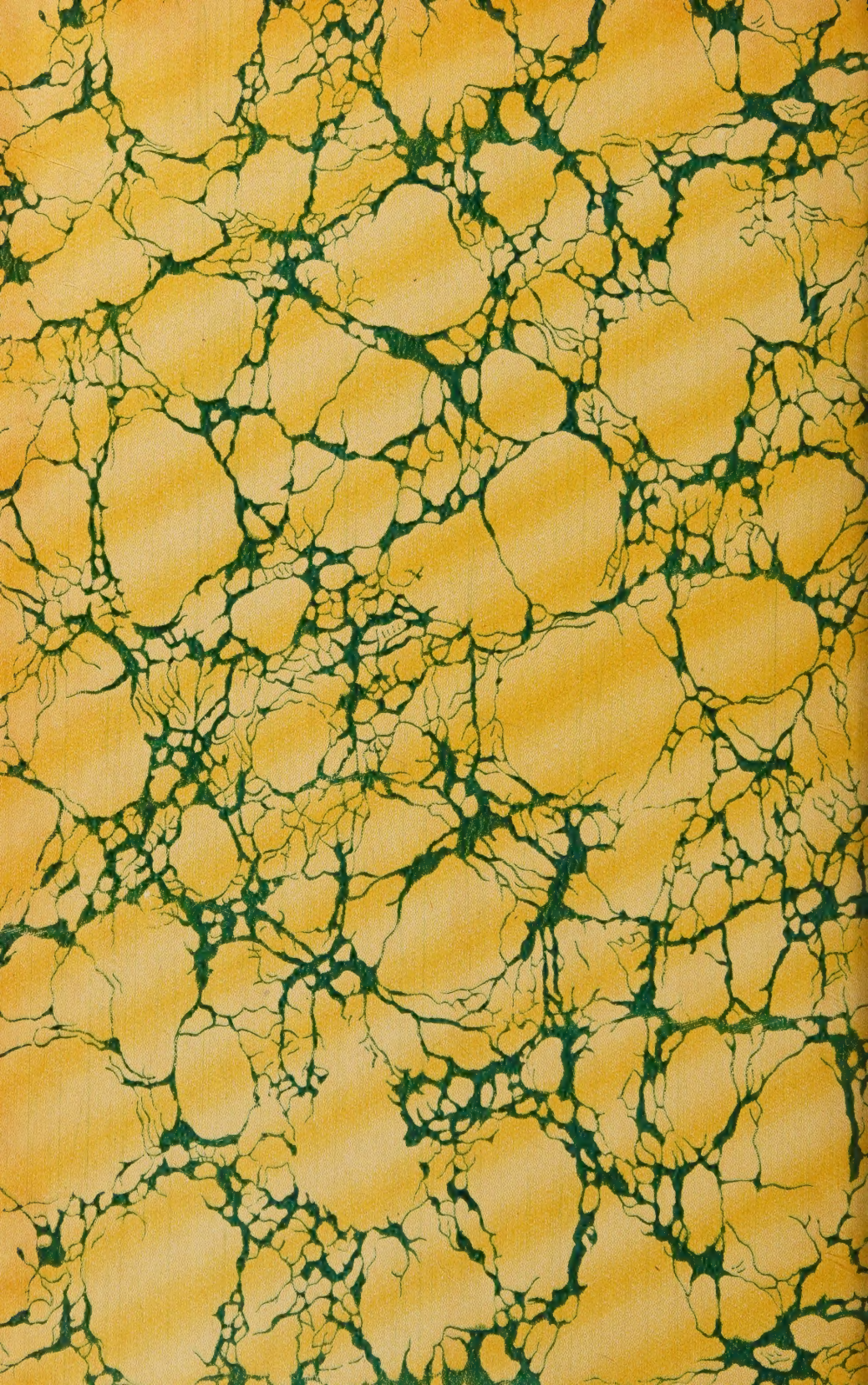
-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-



LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
DALY CITY, CALIF. 94015

